

PCT INTERNATIONAL COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Commissioner
US Department of Commerce
United States Patent and Trademark
Office, PCT
2011 South Clark Place Room
CP2/5C24
Arlington, VA 22202
ETATS-UNIS D'AMERIQUE
in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year) 21 December 2000 (21.12.00)	
International application No. PCT/JP00/03472	Applicant's or agent's file reference ONF-3339PCT
International filing date (day/month/year) 30 May 2000 (30.05.00)	Priority date (day/month/year) 01 June 1999 (01.06.99)
Applicant NAKANISHI, Chikashi et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:01 December 2000 (01.12.00)☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:2. The election ☒ was☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer R. Forax Telephone No.: (41-22) 338.83.38
---	--

THIS PAGE BLANK (USPTO)

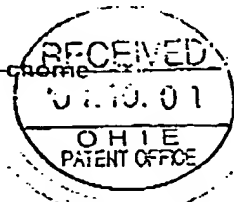
PCT
NOTIFICATION OF TRANSMITTAL
OF COPIES OF TRANSLATION
OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 72.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

OHIE, Kunihisa
 Ohie Patent Office
 Horiguchi No. 2 Building, 7F
 2-6, Nihonbashi-Ningyocho 2-chome
 Chuo-ku
 Tokyo 103-0013
 JAPON



Date of mailing (day/month/year) 18 September 2001 (18.09.01)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference ONF-3339PCT	
International application No. PCT/JP00/03472	International filing date (day/month/year) 30 May 2000 (30.05.00)
Applicant ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD. et al	

1. Transmittal of the translation to the applicant.

The International Bureau transmits herewith a copy of the English translation made by the International Bureau of the international preliminary examination report established by the International Preliminary Examining Authority.

2. Transmittal of the copy of the translation to the elected Offices.

The International Bureau notifies the applicant that copies of that translation have been transmitted to the following elected Offices requiring such translation:

EP, AT, AU, CA, CH, CN, CZ, FI, KP, NO, NZ, PL, RO, RU, SK, US

The following elected Offices, having waived the requirement for such a transmittal at this time, will receive copies of that translation from the International Bureau only upon their request:

AP, EA, AE, AG, AL, AM, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CR, CU, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, PT, SD, SE, SG, SI, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW, OA

3. Reminder regarding translation into (one of) the official language(s) of the elected Office(s).

The applicant is reminded that, where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report.

It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned (Rule 74.1). See Volume II of the PCT Applicant's Guide for further details.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Elliott PERETTI
Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Telephone No. (41-22) 338.83.38

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference ONF-3339PCT	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Examination Report (Form PCT/IPEA/41)	
International application No. PCT/JP00/03472	International filing date (day/month/year) 30 May 2000 (30.05.00)	Priority date (day/month/year) 01 June 1999 (01.06.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 9/127		
Applicant ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examiner and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 4 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawing been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 01 December 2000 (01.12.00)	Date of completion of this report 23 April 2001 (23.04.2001)
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet) (July 1998)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference ONF-3339PCT	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/JP00/03472	International filing date (day/month/year) 30 May 2000 (30.05.00)	Priority date (day/month/year) 01 June 1999 (01.06.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 9/127		
Applicant ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.		

<p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>4</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p><input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of <u> </u> sheets.</p>
<p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report</p> <p>II <input type="checkbox"/> Priority</p> <p>III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p>IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</p> <p>VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited</p> <p>VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application</p> <p>VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application</p>

Date of submission of the demand 01 December 2000 (01.12.00)	Date of completion of this report 23 April 2001 (23.04.2001)
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet) (July 1998)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

- ☒ the international application as originally filed
- ☐ the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the claims:
pages _____, as originally filed
pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the drawings:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	3, 4, 7, 10-12, 15, 16, 19, 22-24	YES
	Claims	1, 2, 5, 6, 8, 9, 13, 14, 17, 18, 20, 21	NO
Inventive step (IS)	Claims	3, 4, 7, 11, 12, 15, 16, 19, 23, 24	YES
	Claims	1, 2, 5, 6, 8-10, 13, 14, 17, 18, 20-22	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-24	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

Document 1: JP, 6-239734, A (Kanebo, Ltd.), 30 August 1994 (30.08.94)

Document 2: JP, 60-7933, A (Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd.), 16 January 1985 (16.01.85)

Document 3: JP, 3-123637, A (Kao Corp.), 27 May 1991 (27.05.91)

Claims 1, 2, 5, 6, 8, 9, 13, 14, 17, 18, 20 and 21

Document 1 discloses a process for preparing liposomes by dissolving a lipid in ethanol or an aqueous solution of ethanol and adding the solution to an aqueous solution (claims), and also discloses the use of a sugar solution as the aqueous solution (paragraph [0013]), the production of liposomes by stirring 1.5 kg lecithin into 20 kg of a 20% ethanol aqueous solution warmed to 60°C, and then stirring in a glucose solution (paragraph [0022]), and the preparation of small uniform liposomes (paragraph [0023]).

Document 2 discloses the production of liposomes by adding a lipid to a glucose solution (Examples 1, 3 and 4).

Document 3 discloses the production of liposomes of an average size of 88 nm by adding a glucose solution to a lipid precipitate (Examples 1 and 2), and indicates that

THIS PAGE BLANK (USPTO)

there is no restriction as to the order of addition (page 6, lower left column, line 13 to lower right column, line 5).

Therefore, the inventions described in Claims 1, 2, 5, 6, 8, 9, 13, 14, 17, 18, 20 and 21 are not novel.

Claims 10 and 22

A person skilled in the art could easily decide the optimum range for the compounding ratio of lipid and water-soluble organic solvent in Documents 1-3, and using the range described in Claims 10 and 22 does not appear to offer any advantageous effect.

Therefore, the inventions described in Claims 10 and 22 do not involve an inventive step.

Claims 3, 4, 7, 11, 12, 15, 16, 19, 23 and 24

Documents 1-3 do not disclose or suggest a high concentration of 1-30 parts by mass of water to 10 parts by mass of sugar, or a residual quantity of water-soluble organic solvent of 0.5 to 50 parts by mass in freeze dried liposomes.

Therefore, Claims 3, 4, 7, 11, 12, 15, 16, 19, 23 and 24 are novel and involve an inventive step.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION CONCERNING SUBMISSION OR TRANSMITTAL OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

OHIE, Kunihiisa
Ohie Patent Office
Horiguchi No. 2 Building, 7F
2-6, Nihonbashi-Ningyocho 2-chome
Chuo-ku
Tokyo 103-0013
JAPON

Date of mailing (day/month/year) 28 June 2000 (28.06.00)	
Applicant's or agent's file reference ONF-3339PCT	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/JP00/03472	International filing date (day/month/year) 30 May 2000 (30.05.00)
International publication data (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 01 June 1999 (01.06.99)
Applicant ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD. et al	

1. The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right-hand column) by the International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR", in the right-hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.
3. An asterisk(*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b). In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
4. The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau, as provided by Rule 17.1(a) or (b), respectively. In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

<u>Priority date</u>	<u>Priority application No.</u>	<u>Country or regional Office or PCT receiving Office</u>	<u>Date of receipt of priority document</u>
01 June 1999 (01.06.99)	11/153579	JP	09 June 2000 (09.06.00)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Authorized officer <div style="text-align: right;">Susumu Kubo </div> Telephone No. (41-22) 338.83.38
--	--

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/03472

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int. Cl.⁷ A61K9/127

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int. Cl.⁷ A61K9/127

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	JP, 6-239734, A (Kanebo, LTD.), 30 August, 1994 (30.08.94) (Family: none) (especially, Claims; Par. Nos. [0013], [0014], [0022], [0023])	1, 2, 5, 6, 8-10, 13, 14, 17, 18, 20-22 3, 4, 7, 11, 12, 15 16, 19, 23, 24
X A	JP, 60-7933, A (Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd.), 16 January, 1985 (16.01.85) (Family: none) (especially, examples 1, 3, 4,)	1, 5, 6, 13, 17, 18 2-4, 7-12, 14-16 19-24
X A	JP, 3-123637, A (Kao Corporation), 27 May, 1991 (27.05.91) (Family: none) (especially, Claims 1, 3; examples 1, 2,)	1, 2, 5, 6 3, 4, 7-24

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
 "A" document defining the general state of the art which is not
 considered to be of particular relevance
 "E" earlier document but published on or after the international filing
 date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is
 cited to establish the publication date of another citation or other
 special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other
 means
 "P" document published prior to the international filing date but later
 than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or
 priority date and not in conflict with the application but cited to
 understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
 considered novel or cannot be considered to involve an inventive
 step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
 considered to involve an inventive step when the document is
 combined with one or more other such documents, such
 combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
28 July, 2000 (28.07.00)Date of mailing of the international search report
08 August, 2000 (08.08.00)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PCT

国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)
[PCT36条及びPCT規則70]

REC'D 04 MAY 2001

WIPO

PCT

出願人又は代理人 の書類記号 ONF-3339PCT	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知(様式PCT/ IPEA/416)を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JPO0/03472	国際出願日 (日.月.年) 30.05.00	優先日 (日.月.年) 01.06.99
国際特許分類(IPC) Int.Cl ⁷ A61K9/127		
出願人(氏名又は名称) 小野薬品工業株式会社		

1. 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条(PCT36条)の規定に従い送付する。
2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 3 ページからなる。
- ☐ この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面も添付されている。
(PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照)
- この附属書類は、全部で ページである。

3. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。

- I ☒ 国際予備審査報告の基礎
- II ☐ 優先権
- III ☐ 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成
- IV ☐ 発明の単一性の欠如
- V ☒ PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明
- VI ☐ ある種の引用文献
- VII ☐ 国際出願の不備
- VIII ☐ 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 01.12.00	国際予備審査報告を作成した日 23.04.01	
名称及びあて先 日本国特許庁(IPEA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官(権限のある職員) 今 村 玲 英 子 印	4C 8517
電話番号 03-3581-1101 内線 3452		

THIS PAGE BLANK (USPTO)

I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に
応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。
PCT規則70.16, 70.17)

☒ 出願時の国際出願書類

- | | | | | | |
|--------------------------|------------|---|-------|--------|----------------------|
| <input type="checkbox"/> | 明細書 | 第 | _____ | ページ、 | 出願時に提出されたもの |
| | 明細書 | 第 | _____ | ページ、 | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| | 明細書 | 第 | _____ | ページ、 | 付の書簡と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> | 請求の範囲 | 第 | _____ | 項、 | 出願時に提出されたもの |
| | 請求の範囲 | 第 | _____ | 項、 | PCT19条の規定に基づき補正されたもの |
| | 請求の範囲 | 第 | _____ | 項、 | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| | 請求の範囲 | 第 | _____ | 項、 | 付の書簡と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> | 図面 | 第 | _____ | ページ/図、 | 出願時に提出されたもの |
| | 図面 | 第 | _____ | ページ/図、 | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| | 図面 | 第 | _____ | ページ/図、 | 付の書簡と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> | 明細書の配列表の部分 | 第 | _____ | ページ、 | 出願時に提出されたもの |
| | 明細書の配列表の部分 | 第 | _____ | ページ、 | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| | 明細書の配列表の部分 | 第 | _____ | ページ、 | 付の書簡と共に提出されたもの |

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である _____ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語
3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表
☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった
☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

- ☐ 明細書 第 _____ ページ
☐ 請求の範囲 第 _____ 項
☐ 図面 図面の第 _____ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならず、本報告に添付する。)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条(PCT35条(2))に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性(N)

請求の範囲	3, 4, 7, 10-12, 15, 16, 19, 22-24	有
請求の範囲	1, 2, 5, 6, 8, 9, 13, 14, 17, 18, 20, 21	無

進歩性(IS)

請求の範囲	3, 4, 7, 11, 12, 15, 16, 19, 23, 24	有
請求の範囲	1, 2, 5, 6, 8-10, 13, 14, 17, 18, 20-22	無

産業上の利用可能性(IA)

請求の範囲	1-24	有
請求の範囲		無

2. 文献及び説明(PCT規則70.7)

文献1: JP, 6-239734, A (鐘紡株式会社)

30. 8月. 1994 (30. 08. 94)

文献2: JP, 60-7933, A (第一製薬株式会社)

16. 1月. 1985 (16. 01. 85)

文献3: JP, 3-123637, A (花王株式会社)

27. 5月. 1991 (27. 05. 91)

<請求の範囲1, 2, 5, 6, 8, 9, 13, 14, 17, 18, 20, 21>

文献1には、脂質をエタノールあるいはエタノール水溶液に溶解した溶液を、水性溶液に添加してリポソームを調整する方法が記載され(特許請求の範囲)、水性溶液として糖液を用いること([0013])、20%エタノール水溶液20kgを60℃に加温し、レシチン1.5kg等を加えて攪拌したものに、グルコース溶液を添加し攪拌してリポソームを製造すること([0022])、粒子径の小さい均一なリポソームが調整できること([0023])も記載されている。

文献2には、グルコース溶液に脂質を添加してリポソームを製造することが記載されている(実施例、1, 3, 4)。

文献3には、脂質の沈殿にグルコース溶液を添加して平均直径88nmのリポソームを製造することが記載されており(実施例1, 2)、投入順序は制限されないことも記載されている(第6頁左下欄13行~右下欄5行)。

したがって、請求の範囲1, 2, 5, 6, 8, 9, 13, 14, 17, 18, 20, 21に記載された発明は、新規性を有しない。

<請求の範囲10, 22>

文献1-3において、脂質と水溶性有機溶媒との配合割合の最適範囲を決定することは、当業者が容易に行うことであり、また請求の範囲10, 22に記載された範囲にすることで有利な効果を奏するとも認められない。

したがって、請求の範囲10, 22に記載された発明は、進歩性を有しない。

<請求の範囲3, 4, 7, 11, 12, 15, 16, 19, 23, 24>

文献1-3には、糖10質量部に対して水を1~30質量部の高濃度にする、糖10質量部に対して脂質の割合を5質量部以下とすること、凍結乾燥リポソームとしたときの水溶性有機溶媒の残存量が0.5~50質量部となることについては、記載も示唆もされていない。

したがって、請求の範囲3, 4, 7, 11, 12, 15, 16, 19, 23, 24は、新規性、進歩性を有する。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

13 T
Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference ONF-3339PCT	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/JP00/03472	International filing date (day/month/year) 30 May 2000 (30.05.00)	Priority date (day/month/year) 01 June 1999 (01.06.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 9/127		
Applicant ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.		

<p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>4</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p><input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of _____ sheets.</p>	
<p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report</p> <p>II <input type="checkbox"/> Priority</p> <p>III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p>IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</p> <p>VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited</p> <p>VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application</p> <p>VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application</p>	

Date of submission of the demand 01 December 2000 (01.12.00)	Date of completion of this report 23 April 2001 (23.04.2001)
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP00/03472

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

- ☒ the international application as originally filed
- ☐ the description:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the claims:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the drawings:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/JP 00/03472

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	<u>3, 4, 7, 10-12, 15, 16, 19, 22-24</u>	YES
	Claims	<u>1, 2, 5, 6, 8, 9, 13, 14, 17, 18, 20, 21</u>	NO
Inventive step (IS)	Claims	<u>3, 4, 7, 11, 12, 15, 16, 19, 23, 24</u>	YES
	Claims	<u>1, 2, 5, 6, 8-10, 13, 14, 17, 18, 20-22</u>	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	<u>1-24</u>	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

Document 1: JP, 6-239734, A (Kanebo, Ltd.), 30 August 1994 (30.08.94)

Document 2: JP, 60-7933, A (Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd.), 16 January 1985 (16.01.85)

Document 3: JP, 3-123637, A (Kao Corp.), 27 May 1991 (27.05.91)

Claims 1, 2, 5, 6, 8, 9, 13, 14, 17, 18, 20 and 21

Document 1 discloses a process for preparing liposomes by dissolving a lipid in ethanol or an aqueous solution of ethanol and adding the solution to an aqueous solution (claims), and also discloses the use of a sugar solution as the aqueous solution (paragraph [0013]), the production of liposomes by stirring 1.5 kg lecithin into 20 kg of a 20% ethanol aqueous solution warmed to 60°C, and then stirring in a glucose solution (paragraph [0022]), and the preparation of small uniform liposomes (paragraph [0023]).

Document 2 discloses the production of liposomes by adding a lipid to a glucose solution (Examples 1, 3 and 4).

Document 3 discloses the production of liposomes of an average size of 88 nm by adding a glucose solution to a lipid precipitate (Examples 1 and 2), and indicates that

THIS PAGE BLANK (USPTO)

there is no restriction as to the order of addition (page 6, lower left column, line 13 to lower right column, line 5).

Therefore, the inventions described in Claims 1, 2, 5, 6, 8, 9, 13, 14, 17, 18, 20 and 21 are not novel.

Claims 10 and 22

A person skilled in the art could easily decide the optimum range for the compounding ratio of lipid and water-soluble organic solvent in Documents 1-3, and using the range described in Claims 10 and 22 does not appear to offer any advantageous effect.

Therefore, the inventions described in Claims 10 and 22 do not involve an inventive step.

Claims 3, 4, 7, 11, 12, 15, 16, 19, 23 and 24

Documents 1-3 do not disclose or suggest a high concentration of 1-30 parts by mass of water to 10 parts by mass of sugar, or a residual quantity of water-soluble organic solvent of 0.5 to 50 parts by mass in freeze dried liposomes.

Therefore, Claims 3, 4, 7, 11, 12, 15, 16, 19, 23 and 24 are novel and involve an inventive step.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2000 年 12 月 7 日 (07.12.2000)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 00/72824 A1

- (51) 国際特許分類⁷: A61K 9/127 (74) 代理人: 弁理士 大家邦久, 外(OHIE, Kunihisa et al.); 〒103-0013 東京都中央区日本橋人形町2丁目2番6号 堀口第2ビル7階 大家特許事務所 Tokyo (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP00/03472
- (22) 国際出願日: 2000 年 5 月 30 日 (30.05.2000)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願平11/153579 1999 年 6 月 1 日 (01.06.1999) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 小野薬品工業株式会社 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒541-8526 大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号 Osaka (JP).
- (72) 発明者; および
- (73) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 中西 親 (NAKANISHI, Chikashi) [JP/JP]; 〒244-0803 神奈川県横浜市戸塚区平戸町1087-17 Kanagawa (JP). 湊英敏 (TANI, Hidetoshi) [JP/JP]. 西浦昭雄 (NISHIURA, Akio) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府三島郡島本町桜井3丁目1番1号 小野薬品工業株式会社 水無瀬総合研究所内 Osaka (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: MICROLIPOSONES AND PROCESS FOR PRODUCING THE SAME

(54) 発明の名称: 微小なリポソームおよびその製造方法

(57) Abstract: Microliposomes obtained by injecting liposome materials containing lipids into an aqueous sugar solution or a sugar slurry of a high concentration. These microliposomes can be easily and efficiently produced while minimizing the amount of organic solvents employed without resort to any severe physical treatments.

(57) 要約:

高濃度の糖水溶液もしくは糖スラリーに、脂質を含むリポソーム原料を注入することにより得られる微小なリポソーム、およびその製造方法に関する。本発明によれば、有機溶媒の使用量を少量に抑えて、また過酷な物理的処理を行わずに、容易かつ効率的に微小なリポソームを製造することができる。

WO 00/72824 A1

THIS PAGE BLANK (USPTO)

明 細 書

微小なりポソームおよびその製造方法

5 技術分野

本発明は、糖類を用いて製造されるリポソームおよびその製造方法に関する。さらに詳しくは、高濃度の糖類を用いて製造される微小なりポソーム、およびその製造方法に関する。

10 背景技術

リポソームは、脂質の閉鎖小包体であり、その小包体内部に封入した薬物を体内の特定部位に意図的に指向させること、また薬物の安定性や放出の持続性の確保を目的として利用されている。

その粒子径は、体内動態における重要な因子であり、例えば、血液循環系からの消失、各組織への分布、臓器による吸収、組織間の移行等に深くかかわっている。これらをスムーズに行なわせるためには、微小な粒子が好ましい。また、粒子径を微小化させることにより注射剤に要求されるフィルター過滅菌が可能となる。このように注射製剤においては粒子径が重要な因子である。

20 従来のリポソームの製造方法は、リン脂質を水性分散媒中に水和・膨潤させる第1工程と、所望の粒子径を得るために微小化させる第2工程とからなるものが多く、それぞれの工程において種々の工夫がなされている。

例えば、第1工程としては、脂質を揮発性有機溶媒に溶解した溶液から溶媒を留去し、容器内壁に脂質などからなる薄膜を形成させ、水性分散媒を加え攪拌し、脂質の薄膜を水和および膨潤させる方法がある。この方法は比較
25 的簡便ではあるが水和・膨潤後のリポソームは多層小包体であり、その粒子径はおよそ数〜数100ミクロンと比較的大きい。そこで、注射剤等の小さな粒子径まで微小化する場合、微小化の工程が必要となる。

第2工程となるリポソームの微小化や粒子径分布の均一化の方法としては、例えば、ポリカーボネートフィルターによるエクストルージョン、高圧乳化、超音波照射等がある（リポソーム（南江堂，1988年）参照）。微小化前の水和されたリポソームの粒子径が大きい場合には、同じ口径のポリカーボネート
5 トフィルターに、リポソーム分散液を繰り返し通過させたり（特許第2537186号（WO8600238、EP185756）明細書参照）、高圧での乳化や超音波照射時間の延長が必要となり、製造時間や製造装置の大型化が問題となる。

そこで、上記の方法より容易に微小なりポソームを製造する方法、または
10 有機溶媒を使用しないで、微小なりポソームを製造する方法がいくつか提案されている。

例えば、よく知られた方法として、（1）界面活性剤除去法、有機溶媒注入法がある（リポソーム（南江堂，1988）、ライフサイエンスにおけるリポ
15 ソーム実験マニュアル（シュプリングー・フェアラー東京，1992）参照）。

15 界面活性剤除去法は、脂質を界面活性剤によって可溶化した後、界面活性剤を除去することにより微小なりポソームを得る方法として知られている。しかし、この方法を用いて大量調製する場合には、界面活性剤を除去する装置が必要であり、またその処理時間が問題となる。

有機溶媒注入法は、脂質をエタノールなどの水溶性有機溶媒に溶解し、その
20 の溶液を水性分散媒中に注入するものであり、水和が容易で、かつ微小なりポソームを製造する方法として知られている。この方法で得られるリポソームの粒子径は、脂質溶液の濃度に大きく依存しており、脂質溶液をより希薄にすることによって微小なりポソームが得られる。しかし、脂質溶液を希薄にすると、必然的に用いる有機溶媒量が増えることになる。

25 さらに、これらの方法では、界面活性剤や有機溶媒を、透析やゲルろ過などにより除去する作業が必要であり、効率的な製造方法とは言えない。

（2）有機溶媒を用いずに脂質を水和する方法として、加熱する方法、せん断力を加える方法、粉末化する方法などの物理的手段により脂質の水和を促

進させる方法が知られている。

しかし、脂質、薬物、水性分散媒またはその他の原料を脂質の相転移温度以上に加熱しながら攪拌する加温法（特公平4-36735号明細書または特公平4-28412号明細書参照）は、熱に弱い薬物を含む場合には適さず、脂質、薬物、水性分散媒またはその他の原料にせん断力を加えるメカノケミカル法は、脂溶性薬物の場合に回収率が定まりにくいという問題点がある。また、脂質とその他の原料を一旦溶解して粉末化する噴霧乾燥法（特公平4-37731号明細書参照）では、脂質の非晶質化と表面積の増大により水和が速やかに行なわれるが、やはり熱や回収率に問題があること、装置が大掛かりであることなどから、工業化が容易な方法ではない。

このようにそれぞれの方法には種々の問題がある上、水和後のリポソームの粒子径の微小化も十分なものではなかった。

一方、リポソームを製造する際に、糖類や電解質などの水溶性の添加物がよく用いられる。

15 これらを添加する主な目的は、（1）注射剤として用いる際の等張化、（2）凍結乾燥時におけるリポソーム形態の保持、または（3）脂質薄膜形成時の芯物質とするためである。

例えば、特開平9-110828号（EP758645）明細書には、活性成分以外の助剤として、糖類（ラクトース、マンニトール等）の添加が可能である旨の記載があり、製造時に10%マルトース溶液を用いている（実施例4）。

25 リポソームテクノロジー（Gregory Gregoriadis 編集、LIPOSOME TECHNOLOGY, Vol. I, 2nd Edition, 229-252（1993年発行））には、凍結乾燥時におけるリポソーム形態の保持に与える、種々の糖の効果が検討されている。

また、特公平3-62696号明細書には、糖類を賦形剤として用いて凍結乾燥することによりリポソーム製剤の特性が改善される旨の記載があり、製造時の糖類濃度は1～10%とある。

特公平5-51338号(EP119020)明細書には、水可溶性粒状担体物質にリポソーム薄膜を被覆する方法が記載されており、その担体物質としてソルビトール、マンニトール、キシリトール、天然産出アミノ酸類、ラクトース、デキストロース、スクロースが挙げられている。また、約1~
5 10%W/V、好ましくは約3~7%W/Vの濃度の等張水溶液を形成すべきであると記載されている。

このようにリポソームを製造する際に従来から糖類が添加されてはいるが、いずれも微小なりポソームを製造することを目的として添加されたものではなく、またその濃度も等張である10%程度でしか用いられておらず、本発明のように高濃度では用いられていない。
10

発明の開示

本発明の課題は、有機溶媒を極力使用せず、また過酷な物理的処理手段を使用しないで、効率的に微小なりポソームを製造する方法、およびその製造方法によって得られる微小なりポソームを提供することにある。
15

本発明者らは、上記課題を解決するために、鋭意研究を重ねた結果、リポソーム製造工程において、従来技術では採用されていない高濃度の糖類を用いることによって微小なりポソームが容易かつ効率的に製造できることを見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は以下の微小なりポソーム及びその製造方法を提供するものである。
20

〔1〕高濃度の糖水溶液もしくは糖スラリーに、脂質を含むリポソーム原料を注入することにより得られる微小なりポソーム。

〔2〕高濃度の糖水溶液もしくは糖スラリーに、脂質を含むリポソーム原料を注入することにより得られる粒子径が400nmより小さい前項1に記載の
25 リポソーム。

〔3〕糖10質量部に対して水を1~30質量部の割合で含む糖水溶液もしくは糖スラリーを用いる前項1記載のリポソーム。

〔４〕糖１０質量部に対して水を２～１５質量部の割合で含む糖水溶液もしくは糖スラリーを用いる前項３記載のリポソーム。

〔５〕単糖類、二糖類および糖アルコールから選ばれる一種または二種以上の糖を用いる前項１記載のリポソーム。

５ 〔６〕グルコース、フルクトース、ガラクトース、マルトース、ラクトース、スクロース、トレハロース、キシリトール、マンニトールおよびエリスリトールから選ばれる一種または二種以上の糖を用いる前項５記載のリポソーム。

〔７〕糖１０質量部に対して、脂質の割合が５質量部以下となる量の脂質を含むリポソーム原料を用いる前項１記載のリポソーム。

１０ 〔８〕脂質を含むリポソーム原料として、脂質の水溶性有機溶媒溶液を用いる前項１記載のリポソーム。

〔９〕水溶性有機溶媒が、炭素数４までの低級アルコール、アセトンおよびアセトニトリルから選ばれる前項８記載のリポソーム。

１５ 〔１０〕脂質１０質量部に対して１～１００質量部の水溶性有機溶媒を使用する前項８記載のリポソーム。

〔１１〕凍結乾燥リポソーム製剤としたときに、脂質１０質量部に対して、０．５～５０質量部の水溶性有機溶媒が残存する前項１０記載のリポソーム。

〔１２〕凍結乾燥リポソーム製剤としたときに、脂質１０質量部に対して、０．５～３０質量部の水溶性有機溶媒が残存する前項１１記載のリポソーム。

２０ 〔１３〕高濃度の糖水溶液もしくは糖スラリーに、脂質を含むリポソーム原料を注入し混合することを特徴とする微小なりポソームの製造方法。

〔１４〕高濃度の糖水溶液もしくは糖スラリーに、脂質を含むリポソーム原料を注入し混合して粒子径が４００nmより小さいリポソームを得る前項１３に記載のリポソームの製造方法。

２５ 〔１５〕糖１０質量部に対して水を１～３０質量部の比率で混合して得た糖水溶液もしくは糖スラリーを用いる前項１３記載のリポソームの製造方法。

〔１６〕糖１０質量部に対して水を２～１５質量部の比率で混合して得た糖水溶液もしくは糖スラリーを用いる前項１５記載のリポソームの製造方法。

〔１７〕単糖類、二糖類および糖アルコールから選ばれる一種または二種以上の糖を用いる前項１３記載のリポソームの製造方法。

〔１８〕グルコース、フルクトース、ガラクトース、マルトース、ラクトース、スクロース、トレハロース、キシリトール、マンニトールおよびエリスリトールから選ばれる一種または二種以上の糖を用いる前項１７記載のリポソームの製造方法。

〔１９〕糖１０質量部に対して、脂質の割合が５質量部以下となる量の脂質を含みリポソーム原料を用いる前項１３記載のリポソームの製造方法。

〔２０〕脂質を含みリポソーム原料として、脂質の水溶性有機溶媒溶液を用いる前項１３記載のリポソームの製造方法。

〔２１〕水溶性有機溶媒が、炭素数４までの低級アルコール、アセトンおよびアセトニトリルから選ばれる前項２０記載のリポソームの製造方法。

〔２２〕脂質１０質量部に対して、１～１００質量部の水溶性有機溶媒を使用する前項２０記載のリポソームの製造方法。

〔２３〕凍結乾燥リポソーム製剤としたときに、脂質１０質量部に対して、０．５～５０質量部の水溶性有機溶媒が残存するリポソームを得る前項２２記載のリポソームの製造方法。

〔２４〕凍結乾燥リポソーム製剤としたときに、脂質１０質量部に対して、０．５～３０質量部の水溶性有機溶媒が残存するリポソームを得る前項２３記載のリポソームの製造方法。

発明の詳細な説明

本発明は、糖と水を加熱や攪拌によって混合した高濃度の糖水溶液もしくは糖スラリーに、脂質を含みリポソーム原料を注入し混合することにより得られる微小なりポソーム、及びその製造方法に関する。

本発明の方法によれば、有機溶媒の使用量を少量に抑えて、また過酷な物理的処理手段を採用せずに、容易かつ効率的に微小なりポソームを得ることができる。

本発明によりリポソームを製造する際には、糖類は高濃度で用いられる。具体的には、糖 10 質量部に対して、水 1 ~ 30 質量部の比率で混合されたものが用いられる。好ましくは糖 10 質量部に対して、水 2 ~ 15 質量部、さらに好ましくは糖 10 質量部に対して、水 3 ~ 10 質量部の比率で用いられる。また、その糖類は溶液、またはスラリーの状態 で用いられる。

本発明で用いられる糖類としては、グルコース、フルクトース、ガラクトース等の単糖類、マルトース、ラクトース、スクロース、トレハロース等の二糖類、もしくはキシリトール、マンニトール、エリスリトール等の糖アルコール類があり、いずれも好ましい。また、糖類は一種または二種以上の糖類を組み合わせ て用いてもよい。より好ましくは、グルコース、マルトース、ラクトース、スクロース、トレハロース、キシリトールまたはそれらを組み合わせた糖類が用いられる。特に好ましくは、マルトースが用いられる。

本発明においては、糖と脂質の比率は制限されない。好ましくは、糖 10 質量部に対して、脂質を含むリポソーム原料中の脂質が 5 質量部以下となる比率で用いられる。より好ましくは、糖 10 質量部に対して、リポソーム原料中の脂質が 1 質量部以下、特に好ましくは 0.0001 ~ 0.5 質量部の比率となる量のリポソーム原料が用いられる。

本発明に用いられる脂質としては、リン脂質や糖脂質が挙げられる。例えば、卵黄レシチン、大豆レシチン、ホスファチジルコリン（ジミリストイルホスファチジルコリン、ジパルミトイルホスファチジルコリン、ジステアロイルホスファチジルコリン等）、リゾホスファチジルコリン、ホスファチジルグリセロール（ジミリストイルホスファチジルグリセロール、ジパルミトイルホスファチジルグリセロール、ジステアロイルホスファチジルグリセロール等）、ホスファチジルセリン、ホスファチジルエタノールアミン、スフィンゴミエリン、ジセチルホスフェート、ホスファチジン酸またはそれらの混合物が挙げられ、いずれも好ましい。より好ましくは、卵黄レシチン、ホスファチジルコリン（ジミリストイルホスファチジルコリン、ジパルミトイルホスファチジルコリン、ジステアロイルホスファチジルコリン等）、ホス

ファチジルグリセロール（ジミリストイルホスファチジルグリセロール、ジパルミトイルホスファチジルグリセロール、ジステアロイルホスファチジルグリセロール等）、またはそれらの混合物が挙げられる。

また、リポソーム原料として、上記した脂質以外に、膜安定化物質、例えば、コレステロール等を添加することができるし、酸化防止剤として、例えば、 α -トコフェロール等を添加することができる。

本発明に用いられる脂質は、溶液、好ましくは濃厚な溶液、あるいは脂質溶液から溶媒を留去して得られた脂質の薄膜や粉末の状態で添加される。脂質溶液の溶媒としては、水溶性の有機溶媒が用いられる。例えば、メタノール、エタノールなどの炭素数が4までの低級アルコール、アセトンまたはアセトニトリルがあり、いずれも好ましい。より好ましくは、エタノールが用いられる。

本発明の方法によると、有機溶媒の使用量を少量に抑えて、微小なりポソームを製造することができる。例えば、脂質10質量部に対して、1～100質量部の有機溶媒が用いられる。より好ましくは1～50質量部の比率で用いられる。

また、本発明のリポソームは凍結乾燥製剤にすることができる。その際、リポソーム製造時に用いた有機溶媒がいくらか残存する。しかし、本願発明では有機溶媒の使用量を少量に抑えて、微小なりポソームを製造できるので、残存する有機溶媒量も少量ですむことになる。例えば、脂質10質量部に対して1～100質量部の有機溶媒を用いたリポソームを凍結乾燥した場合に、残存する有機溶媒は0.5～50質量部、より好ましくは、0.5～30質量部程度の少量となる。

本発明において、リポソームに保持させる生理活性物質は特に制限されない。それらを保持させる方法としては、例えば、水溶性の生理活性物質は、前もって糖水溶液または糖スラリー中に添加され、そこに脂質を含むリポソーム原料が注入される。また疎水性の生理活性物質は、必要最小限の有機溶

媒で溶解され、脂質を含むリポソーム原料と混合して、糖水溶液または糖スラリー中に注入される。

高濃度の糖水溶液または糖スラリーに、脂質を含むリポソーム原料を注入し混合する際、必要により攪拌することができる。攪拌には通常の攪拌のほか、ホモジナイザーなどの乳化・分散装置を用いた攪拌でもよい。もちろん
5 乳化・分散を促す装置を用いて攪拌することにより粒子径は速やかに小さくできる。

本発明の方法で製造することにより、過酷な物理的処理を使用しないで微小なりポソームを得ることができる。例えば、粒子径（動的光散乱法等で測定される）が約400 nm以下の微小なりポソームを得ることができ、300 nm以下の粒子径のリポソームをも容易に得ることができる。また、得られた微小なりポソームは必要により希釈することができる。

本発明により製造されるリポソームの粒子径は、実用上十分な程度に微小ではあるが、粒子径をさらに小さくしたり、粒子径分布をより均一にするために、さらに物理的処理、例えば、ポリカーボネートフィルターによるエク
15 ストルージョン、高圧乳化または超音波照射等の処理を行なってもよい。

産業上の利用の可能性

本発明で得られる生理活性物質を含有するリポソームは、非経口投与のための注射剤、例えば、リポソーム注射液、または用時溶剤に溶解または懸濁して用いる固形の注射剤に製剤化され使用される。この注射剤は、安定剤、懸濁化剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤、保存剤等を含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって調製される。また無菌の固形剤、例えば、凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の
25 注射用蒸留水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

非経口投与のためのその他の製剤としては、例えば、外用液剤、軟膏剤、塗布剤、吸入剤、スプレー剤、坐剤および腔内投与のためのペッサリー等に製剤化され使用される。

発明を実施するための最良の形態

以下に、実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

5 実施例 1

マルトース（1 k g）に水（1 L）を加え、加熱溶解した。室温まで冷却した 5 0 %マルトース水溶液に、卵黄レシチン（0. 5 g）、エタノール（1. 0 g）と脂溶性薬物（P G E 1・（ドデカノイルオキシ）エチルエステル；0. 05 g）からなるレシチン溶液を注入した。溶液を毎分 8, 000 回転で 3 0 分
10 間攪拌して、本発明のリポソームを得た。このリポソームを水で全量 1 0 L まで希釈し、動的光散乱により平均粒子径を見積もった結果、リポソームの粒子径は 1 9 0 n mであった。

実施例 2

15 マルトース（1 k g）に水（1 L）を加え、加熱溶解した。室温まで冷却した 5 0 %マルトース水溶液に、卵黄レシチン（5. 0 g）、エタノール（8. 0 g）と脂溶性薬物（P G E 1・（ドデカノイルオキシ）エチルエステル；0. 5 g）からなるレシチン溶液を注入した。溶液を毎分 10, 000 回転で 3 0 分間攪拌して、本発明のリポソームを得た。このリポソームを水で全量 1 0 L まで
20 で希釈し、動的光散乱により平均粒子径を見積もった結果、リポソームの粒子径は 1 8 0 n mであった。

実施例 3

マルトース（2. 5 k g）に水（2. 5 L）を加え、加熱溶解した。室温まで冷却
25 した 5 0 %マルトース水溶液に、卵黄レシチン（1 2 g）、エタノール（2 0 g）と脂溶性薬物（P G E 1・（ドデカノイルオキシ）エチルエステル；1 g）からなるレシチン溶液を注入した。溶液を毎分 8, 000 回転で 3 0 分間攪拌して、本発明のリポソームを得た。このリポソームを水で全量 2 5

Lまで希釈し、動的光散乱により平均粒子径を見積もった結果、リポソームの粒子径は210nmであった。

実施例4

- 5 マルトース（1kg）に水（0.3L）を加えたマルトーススラリーに、卵黄レシチン（5.0g）とエタノール（8.0g）からなるレシチン溶液を注入した。スラリーを毎分8,000回転で15分間攪拌して、本発明のリポソームを得た。このリポソームを水で全量10Lまで希釈し、動的光散乱により平均粒子径を見積もった結果、リポソームの粒子径は200nmであった。

10

実施例5

- マルトース（20g）に水（8ml）を加えたマルトーススラリーに、ジミリストイルホスファチジルコリン（0.1g）とエタノール（0.2g）からなる溶液を注入した。スラリーを毎分100回転で60分間攪拌して、本発明
- 15 のリポソームを得た。このリポソームを水で全量200mlまで希釈し、動的光散乱により平均粒子径を見積もった結果、リポソームの粒子径は130nmであった。

実施例6

- 20 マルトース（20g）に水（8ml）を加えたマルトーススラリーに、ジパルミトイルホスファチジルコリン、ジパルミトイルホスファチジルグリセロールおよびコレステロールからなる混合物（65：5：30）（0.2g）とエタノール（0.3g）からなる溶液を注入した。スラリーを毎分100回転で60分間攪拌して、本発明のリポソームを得た。このリポソームを水で全
- 25 量200mlまで希釈し、動的光散乱により平均粒子径を見積もった結果、リポソームの粒子径は220nmであった。

比較例

マルトース（10 g）に水（90 ml）を加えた10%マルトース水溶液に、卵黄レシチン（0.3 g）とエタノール（3.0 g）からなるレシチン溶液を注入した。溶液を毎分100回転で60分間攪拌してリポソームを得た。このリポソームを水で、全量100 mlまで希釈した。動的光散乱により平均
5 粒子径を見積もった結果、リポソームの粒子径は800 nmであった。

実施例7

各種糖の50%水溶液（20 ml）に、卵黄レシチン（0.6 g）とエタノール（0.8 g）からなるレシチン溶液を注入した。溶液を、毎分100回転
10 で24時間攪拌して、本発明のリポソームを得た。このリポソームを水で全量100 mlまで希釈した。希釈液の波長400 nmにおける吸光度を測定し、濁度を算出した。その結果を表1に示す。

表 1

糖	濁 度
マルトース	1. 0 3
トレハロース	1. 1 0
ラクトース	0. 5 1
スクロース	0. 9 7
グルコース	0. 8 1
キシリトール	0. 9 1

濁度は、粒子径の指標として用いられる値であり、濁度が小さい値ほど、粒子径も小さいことを表わしている (Gregory Gregoriadis 編集、LIPOSOME
5 TECHNOLOGY, Vol. I, 2nd Edition, 568-571 (1993 年発行))。

表 1 の結果を、マルトースを用いた実施例 1 での結果を併せて考えると、各糖についても、マルトースを用いたときの粒子径と同等またはそれ以下の粒子径のリポソームを得ることができたことがわかる。

請求の範囲

1. 高濃度の糖水溶液もしくは糖スラリーに、脂質を含むリポソーム原料を注入することにより得られる微小なリポソーム。
- 5 2. 高濃度の糖水溶液もしくは糖スラリーに、脂質を含むリポソーム原料を注入することにより得られる粒子径が400 nmより小さい請求の範囲1に記載のリポソーム。
3. 糖10質量部に対して水を1～30質量部の割合で含む糖水溶液もしくは糖スラリーを用いる請求の範囲1に記載のリポソーム。
- 10 4. 糖10質量部に対して水を2～15質量部の割合で含む糖水溶液もしくは糖スラリーを用いる請求の範囲3に記載のリポソーム。
5. 単糖類、二糖類および糖アルコールから選ばれる一種または二種以上の糖を用いる請求の範囲1に記載のリポソーム。
6. グルコース、フルクトース、ガラクトース、マルトース、ラクトース、
15 スクロース、トレハロース、キシリトール、マンニトールおよびエリスリトールから選ばれる一種または二種以上の糖を用いる請求の範囲5に記載のリポソーム。
7. 糖10質量部に対して、脂質の割合が5質量部以下となる量の脂質を含むリポソーム原料を用いる請求の範囲1に記載のリポソーム。
- 20 8. 脂質を含むリポソーム原料として、脂質の水溶性有機溶媒溶液を用いる請求の範囲1に記載のリポソーム。
9. 水溶性有機溶媒が、炭素数4までの低級アルコール、アセトンおよびアセトニトリルから選ばれる請求の範囲8に記載のリポソーム。
10. 脂質10質量部に対して1～100質量部の水溶性有機溶媒を使用
25 する請求の範囲8に記載のリポソーム。
11. 凍結乾燥リポソーム製剤としたときに、脂質10質量部に対して、0.5～50質量部の水溶性有機溶媒が残存する請求の範囲10に記載のリポソーム。

- 1 2. 凍結乾燥リポソーム製剤としたときに、脂質 10 質量部に対して、
0.5～30 質量部の水溶性有機溶媒が残存する請求の範囲 1 1 記載のリポソ
ーム。
- 1 3. 高濃度の糖水溶液もしくは糖スラリーに、脂質を含むリポソーム原
5 料を注入し混合することを特徴とする微小なりポソームの製造方法。
- 1 4. 高濃度の糖水溶液もしくは糖スラリーに、脂質を含むリポソーム原
料を注入し混合して粒子径が 400 nm より小さいリポソームを得る請求の
範囲 1 3 に記載の微小なりポソームの製造方法。
- 1 5. 糖 10 質量部に対して水を 1～30 質量部の比率で混合して得た糖
10 水溶液もしくは糖スラリーを用いる請求の範囲 1 3 記載のリポソームの製造
方法。
- 1 6. 糖 10 質量部に対して水を 2～15 質量部の比率で混合して得た糖
水溶液もしくは糖スラリーを用いる請求の範囲 1 5 記載のリポソームの製造
方法。
- 1 7. 単糖類、二糖類および糖アルコールから選ばれる一種または二種以
15 上の糖を用いる請求の範囲 1 3 記載のリポソームの製造方法。
- 1 8. グルコース、フルクトース、ガラクトース、マルトース、ラクトー
ス、スクロース、トレハロース、キシリトール、マンニトールおよびエリス
リトールから選ばれる一種または二種以上の糖を用いる請求の範囲 1 7 記載
20 のリポソームの製造方法。
- 1 9. 糖 10 質量部に対して、脂質の割合が 5 質量部以下となる量の脂質
を含むリポソーム原料を用いる請求の範囲 1 3 記載のリポソームの製造方法。
- 2 0. 脂質を含むリポソーム原料として、脂質の水溶性有機溶媒溶液を用
いる請求の範囲 1 3 記載のリポソームの製造方法。
- 2 1. 水溶性有機溶媒が、炭素数 4 までの低級アルコール、アセトンおよ
25 びアセトニトリルから選ばれる請求の範囲 2 0 記載のリポソームの製造方法。
- 2 2. 脂質 10 質量部に対して 1～100 質量部の水溶性有機溶媒を使用
する請求の範囲 2 0 記載のリポソームの製造方法。

23. 凍結乾燥リポソーム製剤としたときに、脂質10質量部に対して、
0.5～50質量部の水溶性有機溶媒が残存するリポソームを得る請求の範囲
22記載のリポソームの製造方法。

24. 凍結乾燥リポソーム製剤としたときに、脂質10質量部に対して、
5 0.5～30質量部の水溶性有機溶媒が残存するリポソームを得る請求の範囲
23記載のリポソームの製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/03472

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl⁷ A61K9/127

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl⁷ A61K9/127

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	JP, 6-239734, A (Kanebo, LTD.), 30 August, 1994 (30.08.94) (Family: none) (especially, Claims; Par. Nos. [0013], [0014], [0022], [0023])	1, 2, 5, 6, 8-10, 13, 14, 17, 18, 20-22 3, 4, 7, 11, 12, 15 , 16, 19, 23, 24
X A	JP, 60-7933, A (Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd.), 16 January, 1985 (16.01.85) (Family: none) (especially, examples 1, 3, 4,)	1, 5, 6, 13, 17, 18 2-4, 7-12, 14-16 , 19-24
X A	JP, 3-123637, A (Kao Corporation), 27 May, 1991 (27.05.91) (Family: none) (especially, Claims 1, 3; examples 1, 2,)	1, 2, 5, 6 3, 4, 7-24

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
28 July, 2000 (28.07.00)

Date of mailing of the international search report
08 August, 2000 (08.08.00)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JPO0/03472

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
Int.Cl⁷ A61K9/127

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))
Int.Cl⁷ A61K9/127

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	J P, 6-239734, A (鐘紡株式会社) 30. 8月. 1994 (30. 08. 94) (ファミリーなし) (特に、特許請求の範囲、[0013]、[0014]、[0022]、[0023])	1, 2, 5, 6, 8-10, 13, 14, 17, 18, 20-22 3, 4, 7, 11, 12, 15, 16, 19, 23, 24
X A	J P, 60-7933, A (第一製薬株式会社) 16. 1月. 1985 (16. 01. 85) (ファミリーなし) (特に、実施例1、3、4)	1, 5, 6, 13, 17, 18 2-4, 7-12, 14-16, 19-24

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

28. 07. 00

国際調査報告の発送日

08.08.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

今村 玲 英 子

4 C

8 5 1 7

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP, 3-123637, A (花王株式会社) 27. 5月. 1991 (27. 05. 91) (ファミリーなし) (特に、特許請求の範囲 1, 3、実施例 1, 2)	1, 2, 5, 6
A		3, 4, 7-24

国際調査報告

(法8条、法施行規則第40、41条)
[PCT18条、PCT規則43、44]

出願人又は代理人 の書類記号 ONF-3339PCT	今後の手続きについては、国際調査報告の送付通知様式(PCT/ISA/220) 及び下記5を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JPO0/03472	国際出願日 (日.月.年) 30.05.00	優先日 (日.月.年) 01.06.99
出願人(氏名又は名称) 小野薬品工業株式会社		

国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第41条(PCT18条)の規定に従い出願人に送付する。
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 3 ページである。

☐ この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

1. 国際調査報告の基礎

- a. 言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願がされたものに基づき国際調査を行った。
☐ この国際調査機関に提出された国際出願の翻訳文に基づき国際調査を行った。
- b. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際調査を行った。
☐ この国際出願に含まれる書面による配列表
☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に、この国際調査機関に提出された書面による配列表
☐ 出願後に、この国際調査機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。
☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記録した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

2. ☐ 請求の範囲の一部の調査ができない(第I欄参照)。

3. ☐ 発明の単一性が欠如している(第II欄参照)。

4. 発明の名称は ☒ 出願人が提出したものを承認する。
☐ 次に示すように国際調査機関が作成した。

5. 要約は ☒ 出願人が提出したものを承認する。
☐ 第III欄に示されているように、法施行規則第47条(PCT規則38.2(b))の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から1カ月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。

6. 要約書とともに公表される図は、
 第 _____ 図とする。 ☐ 出願人が示したとおりである。 ☒ なし
☐ 出願人は図を示さなかった。
☐ 本図は発明の特徴を一層よく表している。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
Int.Cl¹ A61K9/127

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))
Int.Cl¹ A61K9/127

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	J P, 6-239734, A (鐘紡株式会社) 30. 8月. 1994 (30. 08. 94) (ファミリーなし) (特に、特許請求の範囲、[0013]、[0014]、[0022]、[0023])	1, 2, 5, 6, 8-1 0, 13, 14, 17, 18, 20-22 3, 4, 7, 11, 12, 15, 16, 19, 23, 24
X A	J P, 60-7933, A (第一製薬株式会社) 16. 1月. 1985 (16. 01. 85) (ファミリーなし) (特に、実施例1、3、4)	1, 5, 6, 13, 17, 18 2-4, 7-12, 14-16, 19-24

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

28. 07. 00

国際調査報告の発送日

08.08.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

今村 玲 英 子



4 C

8517

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

THIS PAGE BLANK (USPTO)

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP, 3-123637, A (花王株式会社) 27. 5月. 1991 (27. 05. 91) (ファミリーなし) (特に、特許請求の範囲1, 3、実施例1, 2)	1, 2, 5, 6
A		3, 4, 7-24

THIS PAGE BLANK (USE RE.)